

## 골다공증 치료의 최신 지견(가이드라인을 중심으로)

고 정 민

울산의대 서울아산병원 내분비내과

### 골다공증 진단: 골밀도 (NOF 2014)

- 골다공증의 진단: 골밀도  
성인기 비외상성 고관절 혹은 척추 골절의 발생
- 골밀도 측정 대상자
  - ✓ 여성  $\geq 65$ , 남성  $\geq 70$
  - ✓ 폐경 여성, 남성 50-69: 골절 위험 인자에 따라 결정
  - ✓ 50세 이후 골절력
  - ✓ RA 혹은 스테로이드 복용 (PD 5mg 이상 & 3개월 이상)
- Metabolic bone diseases (osteomalacia, renal osteodystrophy, etc) may be associated with low BMD.
- 폐경 전 여성과 50세 이하 남성: Z-score 사용 (-2.0 이하 기준)  
"low BMD for chronological age", "below the expected range for age"

### 골다공증 진단: 골절 (NOF 2014)

- Adulthood fracture history
- 척추 골절
  - ✓ Single vertebral fracture
  - 미래 척추 골절 5배 증가
  - 미래 비척추 골절 2~3배 증가
  - ✓ 골밀도 결과 없이도 골다공증으로 진단 가능
  - ✓ 골다공증 약물 투여 기준
  - ✓ 대부분의 척추 골절은 무증상

### 골다공증 진단: 척추 골절 (NOF 2014)

- 매년 키 측정
- Vertebral imaging 대상자  
(T-L spine lateral, vertebral fracture assessment)
  - ✓ 여성  $\geq 70$ , 남성  $\geq 80$ : T-score  $\leq -1.0$
  - ✓ 여성 65-69, 남성 70-79: T-score  $\leq -1.5$
  - ✓ 폐경 여성, 남성  $\geq 50$ 
    - 50세 이후 비외상성 골절
    - 병력 상 최대 키보다 4 cm 이상 감소
    - 이전에 측정하였던 키보다 2 cm 이상 감소
    - 장기 스테로이드 치료
  - ✓ 골밀도 측정이 불가능하면 나이만을 기준으로 적용

### 생화학적 골표지자 (KSBMR 2015)

- 골흡수표지자
  - ✓ free and total pyridinoline (소변)
  - ✓ free and total deoxypyridinoline (소변)
  - ✓ N-telopeptide of collagen type 1 (소변과 혈청)
  - ✓ C-telopeptide of collagen type 1 (소변과 혈청)
- 골형성표지자 (혈청)
  - ✓ Bone-specific alkaline phosphatase
  - ✓ Osteocalcin
  - ✓ P1CP
  - ✓ P1NP (N-terminal propeptide of type 1 procollagen)
- 식이 영향 및 일종 변동: 공복 아침 시료

## 생화학적 골표지자의 임상적 이용

- 골소실 예측 (KSBMR 2015)
- 골절 위험 예측 (KSBMR 2015)
- 치료제 반응 평가: 짧은 시간 내 현저하게 변화 (KSBMR 2015)
  - √ Biochemical markers **should** be obtained if monitoring of treatment effects is planned. (NOF 2014)
  - √ Consider using biochemical markers in the initial evaluation & F/U (AACE 2016)
- 기타 (NOF 2014)
  - √ 골다공증 약제 순응도 평가
  - √ 약물 휴지기 기간, 약물 재투여 시점 결정

## 이차성 골다공증: 검사 항목 (NOF 2014)

- 기본 검사
  - √ CBC, Ca, P, Mg, 24 hour urine Ca/Cr
  - √ Cr, LFT, TSH ± free T4, 24hr urine Ca, 25(OH)D, PTH
    - ※ preferable range of 25(OH)D: 30-50 ng/ml (AACE 2016)
  - √ LH & Testosterone in younger men
  - √ Biochemical bone turnover markers
- 추가 검사
  - √ Serum PEP, serum immunofixation, serum free light chains, urine PEP
  - √ Urinary free cortisol level
    - ※ 1 mg overnight dexamethasone suppression test
    - Rapid ACTH stimulation test
  - √ Iron and ferritin, homocysteine, PRL, ...

## 일반적인 치료 지침 (KSBMR 2015)

- 적절한 칼슘 및 비타민 D
- 적절한 체중 부하 운동 및 근육강화 운동
- 금연, 절주
- 낙상 방지 (NOF 2014)
  - √ exercise program
  - √ home safety assessment and modification, working aids
  - √ medication 조절
  - √ correction of visual impairment
  - √ lack of evidence of hip protectors
  - ※ Consider use of hip protectors at a high risk of falling. (AACE 2016)

## 칼슘

- 적절한 칼슘과 비타민 D 공급: 골절 위험 억제 (NOF 2014)
- 한국인의 1일 칼슘 섭취량 (KSBMR 2015)
  - √ 남성 561 mg
  - √ 여성 452 mg
- 칼슘 권장량 (NOF 2014)
  - √ 남성 50-70: 1,000 mg/day
  - √ 여성 ≥ 51, 남성 ≥ 71: 1,200 mg/day
- 칼슘 공급: 식이 보충 → 약제 (NOF 2014)
- 하루 1,200 ~ 1,500 mg 이상 칼슘에 의한 심혈관 질환 발생 여부
  - highly controversial (NOF 2014)
- 하루 1,500 mg을 넘지 않도록 권한다. (AACE 2016)

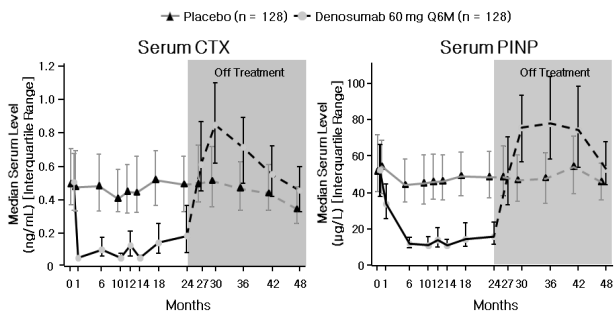
## 비타민 D (NOF 2014)

- 비타민 D의 역할: 칼슘 흡수, 뼈 건강 및 근력 유지, 낙상 방지
- 50세 이상 성인: 비타민 D 800 ~ 1000 IU/day
- Safe upper limit: 4,000 IU/day
  - ※ AACE 2016
  - 1,000 – 2,000 IU daily maintenance is typically needed. (AACE 2016)
  - Higher doses in obesity, malabsorption, transplant patients, older individuals
- 비타민 D 결핍 고위험군
  - √ 고령, 흡수 장애, 염증성 장 질환, 만성콩팥질환 등
  - √ 혈중 25(OH)D 측정해야: 30 ng/ml 이상
- 비타민 D 결핍의 치료
  - 50,000 IU/Week (7,000 IU/day) for 8-12 Weeks
  - 혈중 25(OH)D 측정: approximately 30 ng/ml or not?
  - 1,500-2,000 IU/day maintenance

## Fracture Risk Reduction (NOF 2014)

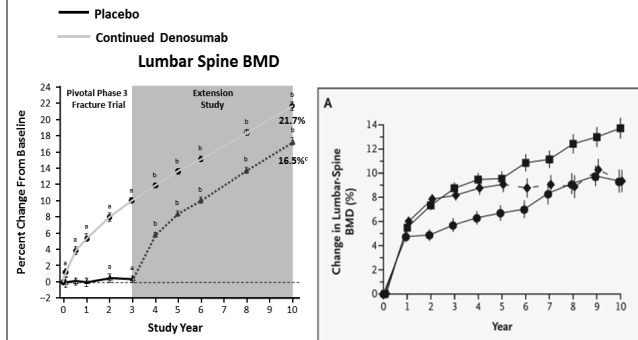
Drug	Fracture risk reduction		
	Vertebral	Non-vertebral	Hip
Alendronate	-50%		-50%
Ibandronate	-50%	None	
Risedronate	-41~-49%	-36%	
Zoledronate	-70%	-25%	-41%
Hormone therapy	-34%	-23%	
Calcitonin	-30%	None	
Raloxifene	-30~-55%	None	
Teriparatide	-65%	-53%	
Denosumab	-68%	-20%	-40%

### Denosumab after Discontinuation on Bone Turnover Markers



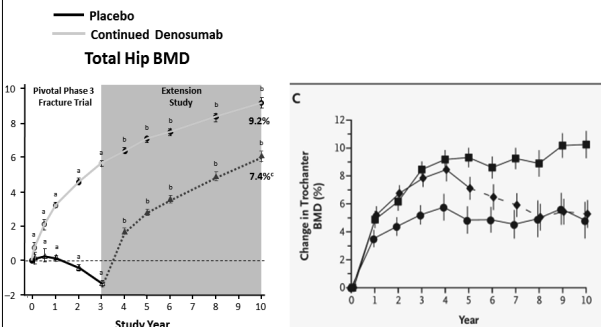
Adapted from: Bone HG, et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:972-980.

### Lumbar Spine and Total Hip BMD With Denosumab Treatment



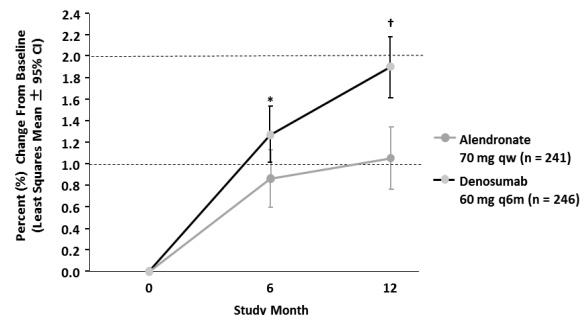
Data represents LS means and 95% CI.  
\*p < 0.05 vs Pivotal Phase 3 study baseline; \*p < 0.05 vs Pivotal Phase 3 study baseline and extension baseline; †Percentage change while on denosumab treatment.  
BMD = bone mineral density; LS = least-squares; CI = confidence interval.  
Adapted from: Bone HG, et al. Presented at: American Society of Bone and Mineral Research; October 12, 2015; Seattle, WA. Oral presentation LB-1157.

### Lumbar Spine and Total Hip BMD With Denosumab Treatment



Data represents LS means and 95% CI.  
\*p < 0.05 vs Pivotal Phase 3 study baseline; \*p < 0.05 vs Pivotal Phase 3 study baseline and extension baseline; †Percentage change while on denosumab treatment.  
BMD = bone mineral density; LS = least-squares; CI = confidence interval.  
Adapted from: Bone HG, et al. Presented at: American Society of Bone and Mineral Research; October 12, 2015; Seattle, WA. Oral presentation LB-1157.

### Effects of treatment on total hip BMD over 12 months



\*p < 0.05.  
†p < 0.01.  
n = number of subjects who have a baseline and ≥ 1 postbaseline evaluation.

Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. 2009; 24:1359-1366. Kendler DL, et al. *J Bone Miner Res*. 2008;23(suppl 1):S473. Abstract M939.

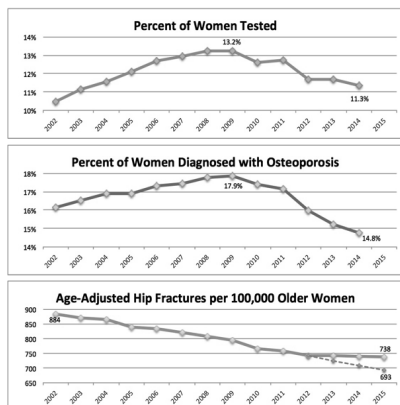
### Medications (AACE 2016)

- Initial therapeutic agents  
Alendronate, risedronate, zoledronate, denosumab
- Teriparatide, denosumab, zoledronate  
✓ for patients unable to oral therapy  
✓ initial therapy at especially high fracture risk
- Raloxifene or ibandronate: may be appropriate initial therapy  
in some cases requiring spine-specific efficacy

### Special points (NOF 2014)

- Bisphosphonates  
✓ can affect renal function  
✓ Clx in CCR < 30-35 ml/min  
✓ Before each dose of zoledronate, renal function should be evaluated.
- Hormone therapy  
For prevention of osteoporosis, the FDA recommends that non-estrogen treatments should first be carefully considered.
- Raloxifene: reduces invasive breast Ca risk
- Denosumab  
✓ Hypocalcemia must be corrected before starting denosumab.  
✓ rarely associated with ONJ and atypical femur Fx  
✓ After stopping denosumab, alternative agents should be considered.  
✓ Safe in renal impairment

## Crisis in the Treatment of Osteoporosis



## 약제 관련 턱뼈 괴사 (KSBMR 2015)

- 발생 빈도
  - ✓ 경구 비스포스포네이트: 1.04 ~ 69 / 10만 patient-year
  - ✓ 주사제 비스포스포네이트: ~ 90 / 10만 patient-year
- 예방
  - ✓ ONJ 고위험군: 치과 진료 의뢰
  - ✓ 4년 이하 투여 기간 + no risk factor
    - 치과 치료 계획 유지
    - 동의서
    - 용량 조절, 휴약, 다른 약제로의 변환 등 고려
  - ✓ 4년 이하 투여 기간 + risk factor, 혹은 4년 이상 투여 기간
    - 2개월 이상 휴약 후 치과 치료
    - 골치유 완성 후 재투여

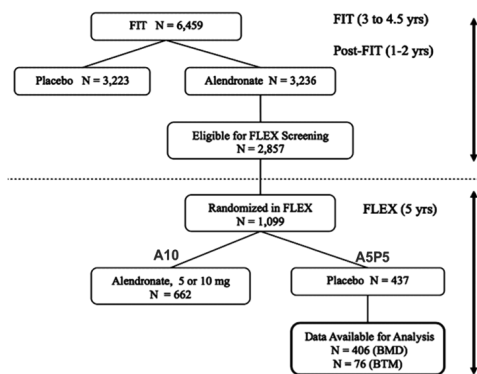
## 약제 관련 턱뼈 괴사 (KSBMR 2015)

- 암 치료 시 비스포스포네이트: 별도 예방법 적용
- ONJ의 내과적 관리 및 치료법
  - ✓ 당뇨병 등 전신 요소 파악 및 적극적 관리
  - ✓ 금연, 금주
  - ✓ 스테로이드제 등 위험 약물 최소화
  - ✓ 유발 약물 중단
  - ✓ 적절한 칼슘과 비타민 D
  - ✓ 골절 고위험군의 경우 대체 약제 고려
  - ✓ 부갑상선호르몬제 투여

## 비전형대퇴골골절 (KSBMR 2015)

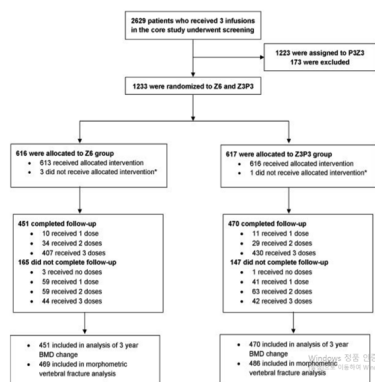
- 발생 빈도: 5 ~ 100 / 10만 patient-year
- 3년 이상 비스포스포네이트 투약: 허벅지 통증 및 tenderness
- 의심되는 경우
  - ✓ 투약 중단
  - ✓ 체중 부하 제한
  - ✓ 칼슘과 비타민 D
- X-ray, bone scan, MRI
- 부갑상선호르몬제 고려
- 수술

## FLEX Study



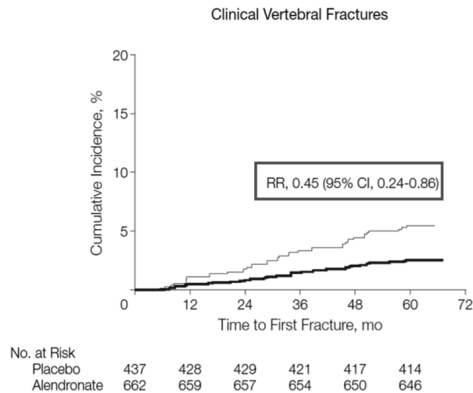
Black DM, et al. JAMA. 2006;296:2927

## Horizon-PFT Extension



Black DM, et al. J Bone Miner Res. 2012;7:243

## Vertebral Fracture Incidence in FLEX Study



## High Risk Fracture

- BMD and fractures (prevalent or incident)
  - Persistent low T-score at hip
    - BMD at hip  $\leq -2.5$  in HORIZON-PFT extension
    - BMD at femoral neck  $\leq -2$  in FLEX
  - Incident fracture in HORIZON-PFT extension
- Age
  - Age from FLEX

Adler RA, et al. J Bone Miner Res. 2016;31:16

## 비스포스포네이트 휴지기 (AACE 2016)

- 골다공증성 골절 고위험군이 아닌 경우
  - √ 경구 비스포스포네이트: 5년 후 휴지기 고려
  - √ 주례드로네이트: 3년 후 휴지기 고려
- 골다공증성 골절 고위험군
  - √ 경구 비스포스포네이트: 10년 후 휴지기 고려
  - √ 주례드로네이트: 6년 후 휴지기 고려
- Teriparatide / raloxifene may be used during bisphosphonate holiday period.
- A drug holiday is not recommended with denosumab.
- After stopping denosumab → an anti-resorptive

## 부갑상선호르몬제 (KSBMR 2015)

- 투여 대상자
  - √ 골다공증성 골절 고위험군
    - 척추 골절
    - 골밀도 상 골다공증 + 척추 이외의 골절
    - 매우 낮은 골밀도:  $T \leq -3.0$
  - √ 골흡수억제제 비반응군
- 부갑상선호르몬제 치료 종료 후 골흡수억제제 투여
- 재투여 기준: 불확실
- 투여 기간: 18개월 (유럽), 24개월 (미국)
- 금기증: 파제트병, 원인미상의 high ALP, 소아, 뼈 방사선 조사, 악성 종양, 신기능  $30 < \text{ml/min}$ , ...

## 병합 및 순차적 치료 (KSBMR 2015)

- 골밀도 증가 효과
  - √ “데노수맙 + PTH” > PTH 혹은 데노수맙
  - √ “비스포스포네이트 (BP) → PTH” < “BP → PTH + BP”
  - √ PTH → 골흡수억제제
  - √ SERM / HT → PTH: PTH 효과 유지
  - √ BP → PTH: PTH의 효과 약화
- 골절 효과: 모름
- AACE does not recommend a combination therapy. (AACE 2016)

## 모니터링: 골밀도 (AACE 2016)

- BMD q 1-2 years until stable
  - F/U q 1-2 years or at a less-frequent interval
- 임상적 판단에 따라 좀더 빈번하게 측정 가능
- ideally in the same facility with the same machine
  - ※ 최소유의변화값 (LSC):  $2.77 \times \text{각 기관 } 95\% \text{ CI}$
- Successful treatment
  - stable or increasing BMD + no new/progression of Fx

모니터링: 골절 (NOF 2014)

- 매년 키 측정
- Vertebral imaging F/U 대상자
  - √ 키 감소 진행, 새로운 척추 통증, 자세 변화 발생
  - √ 약물 휴지기 시작 전
- New vertebral fracture
  - more intensive or continued rather than cessation
- A single fracture while on therapy is not necessarily evidence of treatment failure. (AACE 2016)

모니터링: 골 표지자

- Biochemical bone turnover markers (NOF 2014)
  - √ Predictor of greater BMD response & in some cases Fx risk reduction
    - suppression after 3-6 months
    - increase after 1-3 months
  - √ Marker changes must exceed the LSC ( $2.77 \times 95\% \text{ CI}$ )
- Successful treatment (AACE 2016)
  - For anti-resorptives, target is at or below the median value for premenopausal women.
  - ※ Median of C-telopeptide in Korean pre-menopausal: 0.279 ng/mL